

## LAVORO ORIGINALE

# Outcome funzionale a lungo termine delle miopatie infiammatorie idiopatiche\*

## *Long term functional outcome of idiopathic inflammatory myopathies*

R. Neri<sup>1</sup>, M. Mosca, T. Grazzini, A. Tavoni, G. Pasero<sup>1</sup>, S. Bombardieri

<sup>1</sup>Unità Operativa di Reumatologia, Unità Operativa di Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Pisa

### SUMMARY

The idiopathic inflammatory myopathies (IIM) comprise a group of diseases characterized by chronic inflammation of the skeletal muscles. The definition of the long-term outcome of IIM, has been limited by the difficulty in objectively evaluating the rate of muscle function impairment. Aim of our study, was to define the long term outcome in a group of 37 IIM patients, followed at our centres between 1979 and 1999. A protocol, evaluating CK levels, muscle function, and disability in daily life activity was prospectively designed. The disease outcome was defined on the basis the patient's functional evaluation. Disease activity was defined as the presence of an increase in serum CK levels associated with an increase of therapy. At the end of follow up, 27% of the patients had an active disease and 35% had a poor functional outcome. On the basis of our results we could distinguish three different outcomes of IIM: (i) good functional outcome (65%); (ii) poor functional outcome with inactive disease (13.5%); (iii) poor functional outcome and active disease (21,5%). In conclusion, although IIM seem to have a good evolution in terms of disease activity, in about 46% of patients they are associated with an elevated incidence of functional impairment, probably attributable both to the disease's damage and to the side effects of therapy.

Reumatismo, 2001; 53(1):40-45

### INTRODUZIONE

Le miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) sono un gruppo eterogeneo di malattie rare ad eziologia sconosciuta, caratterizzate clinicamente dalla presenza di debolezza e dolore a carico dei muscoli prossimali degli arti, generalmente a distribuzione simmetrica ed esordio acuto o subacuto (1). In base alle differenti caratteristiche cliniche di tali miopatie è possibile distinguere cinque *subsets* di malattia: polimiosite (PM), dermatomiosite (DM), miosite giovanile (g-MII), miosite paraneoplastica, miosite in corso di connettivite (CTD-MII), (2). Sul piano anatomico-patologico l'aspetto fondamentale è la presenza a carico della muscolatura scheletrica di un infiltrato infiammatorio con distribuzione e caratteristiche peculiari nelle diverse affezioni (1)

In questi anni, sono stati eseguiti numerosi studi con lo scopo di stabilire criteri classificativi, terapia ottimale e prognosi a lungo termine di tali patologie (3, 4, 5). Meno dati sono invece disponibili riguardo alla valutazione dell'outcome funzionale a lungo termine, verosimilmente per la difficoltà della valutazione oggettiva del grado di limitazione della funzionalità muscolare (6, 7, 8, 9, 10). Scopo del nostro studio è stato quello di definire l'outcome funzionale a lungo termine di un gruppo di pazienti con diagnosi di MII, seguiti presso le Unità Operative di Reumatologia e Immunoallergologia nel periodo 1979-1999.

### PAZIENTI E METODI

Le cartelle cliniche di 119 pazienti con diagnosi di MII formulata nel periodo 1979-1999 presso le UU.OO. di Reumatologia e di Immunoallergologia dell'Università di Pisa, sono state rivalutate e la diagnosi è stata confermata secondo i criteri di Peter e Bohan *et al.* (11). I pazienti sono quindi stati selezionati per il presente studio in base ai seguenti criteri: i) essere tuttora regolarmente in osserva-

\*Lavoro premiato al XXXVI Congresso SIR di S. Margherita di Pu-  
la, 1999

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr.ssa Rossella Neri, Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Pisa, Ospedale S. Chiara, Via Roma, 67, Pisa, Direttore: prof. Stefano Bombardieri, Tel. 050/993042 - Fax 050/558629

zione presso i nostri centri; (ii) avere un follow up minimo di un anno.

Al momento dell'inserimento nello studio i pazienti selezionati sono stati sottoposti alle seguenti valutazioni: (a) esame clinico; (b) dosaggio degli enzimi muscolari; (c) ricerca degli anticorpi anti-Jo1; (d) valutazione della funzionalità muscolare. Non esistendo test specifici per tale valutazione per le MII, abbiamo adattato altri test utilizzati in altre forme di miopatie e in particolare il sistema di stadiazione di Henriksson e Sandstedt (12) e il test funzionale della distrofia di Duchenne (7) per la cui descrizione dettagliata vedi le Appendici 1 e 2. Il sistema di Henriksson e Sandstedt classifica i pazienti in 4 gruppi in base al grado di limitazione funzionale (grado 1: non disabilità; grado 2: lieve disabilità; grado 3: moderata, disabilità; grado 4: grave disabilità). I test funzionali adattati dalla scala della distrofia di Duchenne attribuiscono un punteggio distinto per la funzionalità degli arti superiori e inferiori e prevedono un punteggio massimo di 6 per gli arti superiori e 7 per quelli inferiori. (d) il grado di autonomia funzionale nello svolgere le comuni attività della vita quotidiana è stato valutato mediante Health Assessment Questionnaire (HAQ) (13).

Al termine di tale valutazione i pazienti sono stati definiti attivi in presenza di un aumento dei livelli sierici di CPK e dalla necessità di integrazione della terapia (aumento della posologia steroidea e/o degli immunosoppressori o inizio di una nuova terapia). La sola presenza di un persistente incremento dei valori degli enzimi muscolari non è stata considerata come segno di attività.

L'outcome funzionale della malattia è stato definito "poor" o "good" in base alla valutazione globale degli esami funzionali. In particolare un grado uguale o > tre con il sistema di Henriksson e Sandstedt e un valore uguale o > 2 ad ambedue i singoli con il sistema di Duchenne sono stati considerati indicativi di *poor outcome*. Nella valutazione dell'HAQ un punteggio >10 è stato considerato indicativo di *poor outcome*

L'attività di malattia e l'outcome funzionale sono

stati correlati con i seguenti parametri: età del paziente all'esordio, sesso, durata della malattia, subset clinici di MII, HAQ, terapia eseguita. Inoltre i differenti tests funzionali sono stati correlati fra di loro, con l'attività di malattia e con la percezione di malattia da parte del paziente (HAQ).

#### Analisi statistica

Il test di Mann-Whitney è stato utilizzato per correlare l'outcome della malattia con le variabili epidemiologiche e cliniche di ciascun paziente. Per le variabili categoriche è stato utilizzato il test  $\chi^2$ .

## RISULTATI

Tra il 1979 e il 1999, centodiciannove pazienti con MII sono stati valutati presso il nostro centro; di tali pazienti 47 sono stati persi al follow up, 20 sono deceduti; dei rimanenti 52, (tuttora in follow up presso i nostri centri), 37 sono stati selezionati per il presente studio in base ai criteri sopra menzionati. Le principali caratteristiche epidemiologiche dei 37 pazienti (27 femmine e 10 maschi) sono riportate in tabella I. La prevalenza del sesso femminile è stata riscontrata in tutti i sottogruppi di malattia; l'età media all'esordio, escluso naturalmente la forma giovanile è 44 anni, lievemente più alta (59 anni) nelle forme paraneoplastiche. La durata media di malattia espressa in mesi nei vari sottogruppi era: 83,2 (12-264) nelle PM; 69,2 (12-127) nelle DM; 43,3 (24-68) nelle CTD-MII; 168 nella g-MII; 29 (12-71) nelle MII paraneoplastiche. La presenza di anticorpi anti-Jo1 è stata riscontrata in 4 pazienti (11%) tutti affetti da PM.

In 20/37 pazienti l'esordio della malattia precedeva la prima visita effettuata al nostro centro da pochi mesi a 2 anni (un solo caso 14 anni). In 10 di questi pazienti, la malattia era stata diagnosticata e trattata con steroidi.

Il 27% dei pazienti aveva, al momento della valutazione, un malattia attiva, mentre il restante 73%

Tabella I - Principali caratteristiche epidemiologiche dei 37 pazienti selezionati per lo studio.

	PM	DM	CTD-MII	g-MII	MII Paraneoplastiche
Pazienti	22 (59%)	8 (22%)	3 (8%)	1 (3%)	3 (8%)
Età esordio	46 (17-74)	44 (24-67)	44 (35-58)	12	59 (44-77)
F: M	16:6	6:2	2:1	1:0	2:1
Durata malattia (mesi)	83,2 (12-264)	69,2 (12-127)	43,3 (24-68)	168	29 (12-71)
Durata FU (mesi)	53,1 (12-252)	57,5 (12-111)	35,3 (24-44)	108	21 (12-47)

**Tabella II** - Attività di malattia e outcome funzionale.

	<i>Good outcome</i>	<i>Poor outcome</i>
<i>Malattia attiva</i>	2/10 (20%)	8/10 (80%)
<i>Malattia non attiva</i>	22/27 (81,5%)	5/27 (18,5%)
<i>Totale</i>	24/37 (65%)	13/37 (35%)

era inattivo; considerando in particolare le singole affezioni erano attive il 27% delle PM, il 12% delle DM, il 33% delle CTD-MII, il 67% delle MII paraneoplastiche.

Sulla base dei dati relativi alla funzionalità muscolare il 65% dei pazienti presentava *good outcome*, mentre il restante 35% un *poor outcome*. In particolare la maggior parte dei pazienti (8/10) con malattia attiva e 5/27 di quelli con malattia inattiva presentavano un *poor outcome*. Sulla base di questi risultati è stato dunque possibile distinguere tre tipi di evoluzione delle MII nel tempo: (i) malattia con outcome funzionale positivo (24/37 pazienti, 65%); (ii) malattia inattiva con outcome funzionale negativo (5/37 pazienti, 13,5%); (iii) malattia attiva con outcome funzionale negativo (8/37 pazienti; 21,5%) (Tabella II).

L'analisi statistica effettuata su tutti i Pazienti, non

ha evidenziato la presenza di correlazioni statisticamente significative fra outcome funzionale e sesso, durata di malattia, presenza di anticorpi anti-Jo1, tipo di miopatia, protocollo terapeutico. Occorre specificare che l'atteggiamento terapeutico non è stato uniforme per tutti i pazienti: in alcuni casi sono stati utilizzati steroidi da soli (a dosi variabili), in altri steroidi in associazione a immunosoppressori

Di tutti i parametri considerati, l'età all'esordio della malattia è risultata correlare con l'outcome funzionale ( $p < 0.001$ ): 61 anni nei pazienti con *poor outcome* versus 42 anni nei pazienti con *good outcome*.

Dei 5 pazienti con inabilità e malattia inattiva, 4 di questi (2 maschi e due femmine) erano affetti da PM; la quinta era una forma giovanile di sesso femminile. Le caratteristiche di questo piccolo gruppo di Pazienti sono state confrontate con quelle degli altri Pazienti: l'età media all'esordio dei 4 pazienti con PM è 55 anni e cioè lievemente maggiore rispetto all'età media delle altre 18 PM (44 anni). La durata della malattia nelle 4 PM è 182 mesi e quindi molto maggiore rispetto a quella delle altre 18 PM (54 mesi)  $p < 0.001$ .

#### Appendice I - Sistema di stadiazione di Henriksson e Sandstedt.

Grado 1: nessuna o insignificante disabilità, senza restrizione delle attività e con piena funzione degli arti superiori (accettata una lieve difficoltà nel correre).
Grado 2: moderata disabilità, con capacità a camminare e salire le scale
Grado 3: significativa disabilità; incapacità a camminare e a salire le scale
Grado 4: grave disabilità con allettamento o uso obbligato di sedia a rotelle.

#### Appendice II - Stadiazione funzionale per gli arti superiori e inferiori (adattato dalla stadiazione della distrofia di Duchenne).

<b>Cingoli superiori</b>	<b>Cingoli inferiori</b>
1 Partendo con le braccia tese lungo il corpo, il paziente riesce a sollevare le braccia fino a sopra la testa	1 Cammina e sale le scale senza assistenza
2 Il paziente riesce a sollevare la braccia sopra la testa solo con la flessione del gomito o usando muscoli accessori	2 Cammina e sale le scale con l'aiuto del corrimano
3 Il paziente non riesce a sollevare le braccia sopra la testa, ma riesce a portare alla bocca un bicchiere di acqua	3 Cammina e sale le scale lentamente con l'aiuto del corrimano
4 Il paziente riesce a portare le mani alla bocca, ma non a sollevare un bicchiere di acqua	4 Cammina senza assistenza e si alza dalla sedia, ma non riesce a fare le scale
5 Il paziente non riesce a portare le mani alla bocca, ma riesce a sollevare una penna da un tavolo	5 Cammina senza assistenza ma non riesce né ad alzarsi da una sedia né a salire le scale
6 Totale incapacità funzionale degli arti superiori	6 Cammina solo con assistenza
	7 Sedia a rotelle

La valutazione che il paziente dà alla propria malattia, tramite l'HAQ, è risultata sovrapponibile al giudizio di outcome ottenuto con i tests funzionali (valori medi dell'HAQ = 14 versus HAQ = 2, rispettivamente nei pazienti con *poor e good outcome*;  $p < 0.01$ ).

## DISCUSSIONE

Le MII sono un gruppo eterogeneo di affezioni di origine sconosciuta caratterizzate da un'infiammazione cronica della muscolatura scheletrica. Recentemente sono stati proposti diversi criteri classificativi per distinguere tali affezioni (14). La classificazione di Bohan e Peter (2), distingue in base alle differenti caratteristiche cliniche di tali miopatie cinque *subsets* di malattia: PM, DM, gMII, CTD-MII e MII paraneoplastica. Tale tipo di classificazione presenta alcune limitazioni quali ad esempio quella di non comprendere la miosite a corpi inclusi e la dermatomiosite amiotopica, ma presenta il vantaggio della estrema praticità e semplicità e per questi motivi è quella che abbiamo utilizzato in questo lavoro.

La valutazione globale delle MII non dovrebbe limitarsi alla sola definizione della attività di malattia, ma dovrebbe considerare anche l'outcome a lungo termine. La quasi totalità degli studi esistenti affronta questo problema ma in termini di fattori prognostici di risposta alla terapia, sopravvivenza (3, 4, 5) piuttosto che di outcome funzionale e disabilità. D'altro canto la valutazione della forza muscolare presenta non pochi problemi e tale analisi, nella pratica clinica, è spesso basata su un giudizio soggettivo del paziente sulla propria forza e su una valutazione oggettiva dell'esaminatore, mentre un sistema di valutazione funzionale specifico per le MII non è stato ancora descritto.

Nel presente studio abbiamo esaminato una casistica di 37 pazienti affetti da MII, con un follow up minimo di un anno, utilizzando dei sistemi oggettivi di valutazione della forza muscolare agli arti superiori e inferiori molto semplici, riproducibili. I risultati ottenuti hanno dimostrato che se da un lato le MII presentano una buona prognosi in termini di controllo della attività di malattia (27% attivi versus 73% inattivi), dall'altro meno buona appare la prognosi in termini di funzionalità muscolare (65% *good outcome* versus 35% *poor outcome*). In particolare, un *poor outcome* è stato osservato nell'80% di quelli con malattia attiva e nel 18,5% dei pazienti con malattia inattiva.

Nel confronto con la letteratura esistente occorre notare che i pochi studi eseguiti sull'outcome funzionale hanno tutti utilizzato sistemi differenti con risultati che possono quindi essere scarsamente confrontabili.

Hoffman *et al.* (15) riportano un 36% di disabilità dopo un follow-up (FU) di 3-5 anni; mentre risultati migliori (13% di disabilità) sono descritti in un lavoro di Henrickson *et al.* (12) nel quale peraltro il trattamento precoce con alte dosi di steroidi è associato a una migliore prognosi funzionale.

Altri Autori riportano una grave incapacità funzionale (specie nei bambini) in associazione a calcinosi grave e generalizzata (16). Maugars (17) descrive una buona prognosi funzionale a lungo termine (valutata con il test di Henriksson e Sandstedt) nel 85% dei pazienti.

La prima analisi sulla variazione della disabilità nel tempo in un vasto gruppo di PM/DM (13) evidenzia una correlazione statisticamente significativa (specie nei pazienti anziani) tra disabilità misurata come HAQ e durata della malattia e ipotizza che la morbilità associata all'uso degli steroidi contribuisca significativamente alla disabilità; per tale motivo gli Autori suggeriscono di considerare l'uso degli immunosoppressori non steroidei specie nei pazienti anziani che sono a maggior rischio. Uno studio più recente su 25 pazienti con PM/DM, (17) riporta un *poor outcome* funzionale nel 50% dei casi indipendentemente dalla diagnosi, dai valori iniziali delle CPK, dalla dose iniziale di steroidi; lo stesso lavoro riportata invece una correlazione significativa con età avanzata al momento della diagnosi.

In accordo con quest'ultimo lavoro e altri precedentemente pubblicati (12, 16) anche nel nostro studio abbiamo riscontrato che l'età avanzata al momento della diagnosi si correla con un *poor outcome*. È ipotizzabile che tale risultato sia attribuibile ad una maggiore incidenza di comorbidità e ad una minore capacità di recupero muscolare della popolazione più anziana. Nessuna delle altre variabili considerate ha presentato un valore predittivo; tra queste, in particolare, il *subset* di malattia e il tipo di terapia eseguita. Tale ultima osservazione trova, comunque un riscontro nella letteratura esistente, nella quale, a parte il ruolo centrale degli steroidi, non è tuttora riportata la terapia ottimale per le MII. Occorre d'altro canto tenere presente che, mentre la maggior parte degli studi riguardanti i fattori prognostici delle MII sono retrospettivi e basati sulla revisione delle cartelle cliniche, in questo lavoro noi abbiamo disegnato e applicato un protocollo pro-

spettico di valutazione funzionale dei pazienti. Tale differenza sostanziale può quindi spiegare parte dei contrasti con la letteratura esistente.

A sostegno della validità dei nostri sistemi di valutazione sta l'osservazione della correlazione esistente tra i risultati ottenuti con tali tests e la misurazione della disabilità nella esecuzione delle comuni attività quotidiane data dal paziente stesso tramite l'HAQ. Sebbene tale indice sia stato sviluppato per l'artrite reumatoide e non sia ancora stato validato per i pazienti con MII, precedenti lavori (13,18) hanno dimostrato la sua efficacia nel misurare la disabilità in questo gruppo di affezioni.

In conclusione le MII sembrano avere una buona evoluzione in termini di attività di malattia (il 73%

presenta una malattia inattiva al termine del follow up). Tuttavia nel 35% dei casi esse si associano ad un outcome funzionale negativo, legato sia alla persistente attività di malattia che ad un'età elevata al momento della diagnosi. È evidente la necessità di ulteriori studi prospettici su ampie casistiche di pazienti che mettano in atto una precisa valutazione del danno funzionale (mediante test semplici, riproducibili) e rendano possibile l'individuazione di fattori prognostici.

*Ringraziamenti: Gli Autori ringraziano la Sig. Daniela Totti per la competenza, l'impegno e la gentilezza con la quale ha collaborato alla raccolta dei dati utilizzati per questo studio.*

#### RIASSUNTO

Scopo del nostro studio è di definire mediante una valutazione della forza muscolare l'outcome funzionale in 37 pazienti con miopatia infiammatoria seguiti presso il nostro centro. Abbiamo distinto tre possibili d'evoluzione delle MII nel tempo: (i) malattia con outcome funzionale positivo (65%); (ii) malattia inattiva con outcome funzionale negativo (13,5%); (iii) malattia attiva con outcome funzionale negativo (21,5%). In conclusione, nonostante le MII sembrano avere una buona evoluzione in termini di attività di malattia (73% di pazienti inattivi al termine del FU), in circa il 35% dei casi si associano ad un outcome funzionale negativo, attribuibile sia alla malattia stessa che agli effetti collaterali della terapia.

**Parole chiave:** Miopatie infiammatorie idiopatiche, attività di malattia, outcome funzionale.

**Key words:** *Idiopathic inflammatory myopathies, disease activity, functional outcome.*

#### BIBLIOGRAFIA

- Cherin P. Recognition and management of myositis. *Drugs* 1997; 54, 1: 39-49.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis/dermatomyositis. *N. Engl J Med* 1975; 292: 344-7.
- Mader R, Keystone EC. Inflammatory myopathy. Do we have adequate measures of the treatment response? Editorial. *J Rheumatol* 1993; 20, 7: 1105-7.
- Benbassat J, Gefel D, Larholt K, Sukenik S, Morgentstern V, Zlotnick A. Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis. A computer-assisted analysis of ninety-two cases. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 249-55.
- Koh ET, Seow A, Ong B, Ratnagopal P, Tjia H, Chng HH. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. *Ann Rheum Dis* 1993; 52, 12: 857-61.
- Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M, Seeber A, Volz-Platzer B, Smolen J, Graninger W. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 196-200.
- Moxley R. Evaluation of neuromuscular function in inflammatory myopathy. In: *Rheum; Dis Clin North Am* 1994; vol. 20, n. 4, pagg. 827-43.
- Adams EM, Pucino F, Yarboro C, Hicks JE, Thornton B, McGarvey C, Sonies BC, Bartlett ML, Villalba ML, Fleisher T, Plotz PH. A study pilot: use of fludarabina for refractory dermatomyositis and polymyositis, and examination of endpoint measures. *J Rheumatol* 1999; 26, 2: 352-60.
- Rider LG. Assessment of disease activity and its sequelae in children and adults with myositis. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8, 6: 495-506.
- Csuka M., McCarty D.J.: Simple method for measurement of lower extremity muscle strength 1985; *AM J Med* 78: 77-81.
- Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. A computer assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine* 1977; 56: 255-86.
- Henriksson K.G., Sandstedt P.: Polymyositis treatment and prognosis. A study of 107 patients. *Acta Neurol Scand* 1982; 65: 280-300.
- Clark AE, Bloch DA, Medsger TA, Oddis C. A longitudinal study of functional disability in a national cohort of patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1995; 38, 9: 1218-24.
- Targoff IN, Miller FM, Medsger TA, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol* 1997; 9: 527-35.
- Hoffman GS, Franck W, Raddatz DA, Stallons L. Presentations, treatment and prognosis of idiopathic inflammatory muscle disease in a rural hospital. *AM J Med* 1983; 75: 433-8.

16. Hochberg C, Feldman D, Stevens MB. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of literature. *Semin. Arthritis Rheum* 1986; 15: 168-78.
17. Maugars YM, Berthelot JM, Abbas AA, Mussini JM, Nguyen JM, Prost AM. Long term prognosis of 69 patients with dermatomyositis or polymyositis. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14, 3: 263-74.
18. Nzeusseu A, Brion F, Lefebvre C, Knoops P, Devogelaer JP, Houssiau FA. Functional outcome of myositis patients: can a low-dose glucocorticoid regimen achieve good functional results? *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 441-6.
19. Feldman BM, Ayling-Campos A, Stevens D, Silverman ED, Laxer RM. Measuring disability in juvenile dermatomyositis: validity of the childhood health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 1995; 22: 326-31.